



(19) RU (11) 2 127 129 (13) C1

(51) МПК⁶ A 61 L 27/00, C 08 F 220/56

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 96110801/14, 28.05.1996

(46) Дата публикации: 10.03.1999

(56) Ссылки: WO 96/04943 A, 22.02.96, US 4863086 A, 10.10.89. SU 1105767 A, 17.08.85.

(98) Адрес для переписки:
119270, Москва, ул.3-я Фрунзенская, д.3,
кв.77, Лопатину В.В.

(71) Заявитель:

Лопатин Владислав Викторович,
Матиашвили Григорий Георгиевич

(72) Изобретатель: Лопатин Владислав Викторович,
Матиашвили Григорий Георгиевич

(73) Патентообладатель:

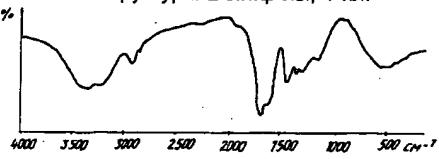
Лопатин Владислав Викторович,
Матиашвили Григорий Георгиевич

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕЛЕОБРАЗНОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ПЛАСТИКИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

(57) Реферат:

Способ получения материала в виде геля, содержащего 1,0 - 8,0 мас.% сopolимера акриламида и метилен-бис-акриламида при их массовом соотношении 100:0,5-5,0 и 92,0-99,0 мас.% и слабощелочной воды. Имеет pH 6,9 - 8,5, уровень перманганантной окисляемости не выше 1,0 мгО/л и бромируемости не выше 3,0 мгBr/l. Гель получают путем сополимеризации акриламида с метил-бис-акриламидом в водной среде при pH 9,0 - 9,5 в присутствии

пероксидного инициатора полимеризации. Реакционную смесь инкубируют при t = 20 - 90 °C в течение 2 - 24 ч и затем при t = 100 - 105°C в течение имплантата, сохраняется гомогенная структура. 2 э.п.ф.-лы, 1 ил.



RU 2 127 129 C1

RU 2 127 129 C1



(19) RU (11) 2 127 129 (13) C1

(51) Int. Cl. 6 A 61 L 27/00, C 08 F 220/56

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 96110801/14, 28.05.1996

(46) Date of publication: 10.03.1999

(98) Mail address:
119270, Moskva, ul.3-ja Frunzenskaja, d.3,
kv.77, Lopatinu V.V.

(71) Applicant:
Lopatin Vladislav Viktorovich,
Matiashvili Grigorij Georgievich

(72) Inventor: Lopatin Vladislav Viktorovich,
Matiashvili Grigorij Georgievich

(73) Proprietor:
Lopatin Vladislav Viktorovich,
Matiashvili Grigorij Georgievich

(54) METHOD OF PREPARING GEL-LIKE MATERIAL FOR PLASTICS OF SOFT TISSUES

(57) Abstract:

FIELD: medicinal polymers. SUBSTANCE: gel-like material containing 1.0- 8.0 wt % of acrylamide/methylene-bis-acrylamide copolymer (from 100:0.5 to 100:5.0) and 92.0-99.0 wt % of weakly alkaline water with pH 6.9- 8.5, level of permanganate oxidability up to 1 mgO/l and level of bromination capacity not higher than 3.0 mgBr/l is prepared by copolymerization of acrylamide with methylene-bis-acrylamide in aqueous medium at pH 9.0-9.5 in presence of peroxide polymerization initiator. Reaction mixture is incubated for 2 to 24 hr at 20 to

90 C and then 2-4 hr at 100-105 C. Upon implantation of this material, there is lack of marked inflammatory response and, in later phases, sclerotic phenomena and intergrowth of implant are not observed, while homogeneous structure is preserved.
EFFECT: improved biological compatibility. 3 cl, 1 dwg



RU 2 127 129 C1

R U
2 1 2 7 1 2 9 C 1

R U 2 1 2 7 1 2 9 C 1

RU 2 1 2 7 1 2 9 C 1

Изобретение относится к медицине и предназначено для использования в хирургической практике для пластики мягких тканей.

В медицинской практике давно стоит проблема получения искусственных материалов для замещения мягких тканей при пластике грудных желез, мышечной ткани и подкожной клетчатки, достаточно дешевых и простых в изготовлении, и обладающих необходимыми физико-химическими (определенная плотность и химическая инертность, способность к усадке или набуханию после помещения в организм) и биологическими (биологическая инертность, в частности, отсутствие реакции отторжения или иной тканевой реакции) свойствами. Кроме того, материал должен иметь форму, удобную для введения его в железистую или мышечную ткань с минимальными травмами для организма пациента.

Известен материал (патент США N 5,282,857) в виде водного геля, содержащего по меньшей мере 70% производных целлюлозы, таких как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза и других производных, который предлагается для протезирования мягких тканей груди или яичников.

Однако большое количество (не менее 70%) синтетического материала в геле не позволяет применять его в больших объемах (больше 5-10 мл), так как по данным Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова (далее MMA) полимерные материалы на основе целлюлозы вызывают воспалительную склеротическую реакцию (см. Заключение N 1 MMA).

Известно применение 3%-ного полакриламидного геля (авторское свидетельство СССР N 1697756) для восполнения объема голосовой связки.

Однако осуществить такое применение невозможно, поскольку не известен состав полимера и способ получения геля. В тоже время известно, что биологическая активность и соответственно биологическая инертность поликарбамидного геля целиком и полностью зависят от состава образующих его мономеров и способа его получения.

Основная задача, на решение которой направлено предлагаемое изобретение, заключается в создании материала в виде геля, выполненного на основе сополимера акриламида и пригодного по своим биологическим и физико-химическим свойствам для использования в качестве такого для пластики мягких тканей.

Поставленная задача решается тем, что предлагается материал в виде геля для пластики мягких тканей, содержащий поликарбамид и жидкую среду, который, согласно изобретению, содержит в качестве поликарбамиды сополимер акриламида и метилен-бис-акриламида в массовом соотношении 100:0,5-5,0, в качестве жидкой среды - слабо щелочную воду, при следующем соотношении компонентов, мас.%:

Поликарбамид - 1,0-8,0

Воды - 92,0-99,0,

и имеет pH 6,9-8,5, уровень перманганатной окисляемости не выше 1,0 мгО/л, и уровень бромируемости не выше 3,0 мгBr/l.

Для пластики подкожной клетчатки гелеобразный материал содержит предпочтительно следующее соотношение компонентов в мас.%:

Поликарбамид - 1,5-2,5

Воды - 97,5-98,5

Для пластики мышечной и железистой ткани материал содержит предпочтительно следующее соотношение компонентов в мас.%:

Поликарбамид - 4,0-8,0

Воды - 92,0-96,0

Поставленная задача решается также тем, что предложен способ получения материала для пластики мягких тканей в виде водосодержащего поликарбамидного геля, в котором, согласно изобретению, проводят сополимеризацию акриламида с метилен-бис-акриламидом в водной среде при pH 9,0-9,5 в присутствии пероксидного инициатора полимеризации, при этом реакционную смесь инкубируют при t = 20-90 °C в течение 2-24 часов и затем при t = 100-105°C в течение 2-4 часов.

В качестве инициатора полимеризации берут персульфат аммония в количестве 0,0006-0,03 мас.%, или перекись водорода в количестве 0,1-0,3 мас.%, или оба компонента в любом соотношении в количестве, не превышающем указанные.

Для обеспечения pH реакционной смеси в качестве воды используют воду, обработанную методом электролиза.

Сущность изобретения поясняется графическими материалами (см. чертеж), на которых представлен ИК-спектр (инфракрасный спектр) предлагаемого гелевого материала, выполненный в области 4000-200 см⁻¹.

Сущность изобретения заключается в том, что, во-первых, экспериментальным путем подобраны образующие полимер компоненты и их количественное соотношение; жидкая среда и количественное соотношение полимера с жидким средой, обеспечивающее необходимую плотность и консистенцию материала; во-вторых, подобраны условия получения гелевого материала, который по своим физико-химическим и биологическим свойствам пригоден для осуществления пластики мягких тканей.

Реакция сополимеризации акриламида и метилен-бис-акриламида известна (СССР, А. с. N.1105767). В процессе полимеризации образуется сетчатый полимер, структура которого зависит от условий синтеза: количественного соотношения реагентов, качественного состава инициаторов полимеризации и температурного режима.

Предлагаемый способ за счет инкубации реакционной смеси в две стадии - сначала при более низких, а затем при более высоких температурах - позволяет уменьшить количество несвязанных аминогрупп (NH₂ радикалов) в полимере, что подтверждается представленным на чертеже графике. ИК-спектром предлагаемого гелеобразного материала (материал содержит 5% поликарбамиды, где на 100 мас. частей акриламида приходится 2 мас. части метилен-бис-акриламида, и 95% слабо щелочной воды, имеет pH 8,0, уровень перманганатной окисляемости 0,2 мгО/л, уровень бромируемости 0,5 мгBr/l, и получен при инкубации исходной смеси при t = 60°C в

R U
2 1 2 7 1 2 9 C 1

2 1 2 7 1 2 9 C 1

течение 12 часов, а затем при $t = 100^\circ\text{C}$ еще 3 часа. Как видно из этого спектра, в нем отсутствуют полосы 1620 см^{-1} , отвечающие за деформационные колебания NH радикалов, и 3200 см^{-1} и 3600 см^{-1} , отвечающие за валентные колебания этих радикалов. Это свидетельствует о том, что в структуре полимера содержание свободных NH_2 радикалов составляет не более 1% от общего количества функциональных групп.

Кроме того, патоморфологическими исследованиями было показано (см. Заключение N 2 MMA), что одностадийная инкубация реакционной смеси только при $t = 30-90^\circ\text{C}$ или только при $t = 100-105^\circ\text{C}$ приводит к получению геля, имеющего уровень перманганатной окисляемости от 2,0 до 5,0 мгО₂/л и уровень бромируемости от 3,0 до 5,0 мгBr/l. При введении такого геля крысам наблюдали воспалительную реакцию и склерозирование ткани, а также ускоренную резорбцию геля.

Предлагаемый способ позволяет также исключить стадию отмыки полученного материала от токсичных исходных мономеров, поскольку концентрация исходных компонентов и условия проведения полимеризации позволяют получить гель, не содержащий непрореагировавших мономеров, что подтверждается результатами испытаний конечного продукта.

Известен полиакриламидный гель (международная заявка WO 81/01290) для изготовления хрусталика глаза, содержащий 11,0 мас.% сополимера акриламида и метилен-бис-акриламида, взятых в массовом соотношении 100:2,26, и 89 мас.% физиологического раствора.

Способ получения такого геля (международная заявка WO 81/01290) состоит в том, что проводят полимеризацию растворенных в физиологическом растворе акриламида и метилен-бис-акриламида в присутствии инициаторов полимеризации, одним из которых является тетраметилэтиленидиамин, с последующей отмыкой конечного продукта от непрореагировавших мономеров. Полимеризацию производят в одну стадию.

Полученный таким способом гель не пригоден для использования его в качестве материала для пластики мягких тканей, поскольку в следствие одностадийного процесса полимеризации содержит свободные не связанные NH_2 радикалы, от которых зависит его биологическая активность и количество которых зависит от состава реагентов и температурного режима процесса полимеризации.

Кроме того, использование в качестве инициатора полимеризации тетраметилдиамина также отрицательно сказывается на качестве геля как материала для пластики тканей вследствие того, что в структуре молекулы полимера остаются включенными NH_3 группы, которые также отрицательно влияют на тканевую реакцию организма, вызывая фиброз ткани (см. Заключ. MMA).

Для получения предлагаемого геля берут:

- Акриламид: $\text{C}_3\text{H}_5\text{NO}$, мол. масса 71,08, белый кристаллический порошок без запаха; температура плавления $84,5^\circ\text{C}$; производство фирмы Sigma (США), пригодный для

биомедицинских целей;

- Метилен-бис-акриламид: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$, мол. масса 154,16, белый кристаллический порошок без запаха; температура плавления 185°C ; производство фирмы Sigma (США), также пригодный для биологических целей;

- Персульфат аммония: $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ - мол. масса 228,19; бесцветные плоские кристаллы; температура разрушения 120°C ; производство фирмы Sigma (США);

- Перекись водорода: H_2O_2 - мол. масса 34,0; бесцветная жидкость, плотность при 0°C - 1,465; t плавления $-0,89^\circ\text{C}$; производство фирмы Sigma (США);

Акриламид и метилен-бис-акриламид берут пригодными для биологических целей и не требующими дополнительной очистки.

Воду очищают бидистилированием и затем подвергают электролизу, как описано в "Методических указаниях по приготовлению электрохимических активированных растворов (нейтральный аналит)", вырабатываемых в установке СТЭЛ-4М-60-01, для целей предстерилизационной очистки и стерилизации", М., 1993 г.

Гель получают следующим образом.

Для приготовления реакционной смеси берут бидистилированную воду, подвернутую электролизу при напряжении 220В и силе тока 6А и имеющую pH после обработки электролизом 9,0-9,5. Готовят водный раствор акриламида и метилен-бис-акриламида, взятых в массовом соотношении друг с другом 100: 0,5-5,0, при этом общая масса исходных мономеров в растворе составляет 1,0-8,0%. Варьируя количество исходных мономеров в смеси, получают гели различной плотности и эластичности. В полученный раствор вводят инициаторы полимеризации перекись водорода в количестве 0,1-0,3 мас.% или персульфат аммония в количестве 0,0006-0,03 мас.% или их смесь в любом соотношении в количестве, не превышающем сумму их максимальных значений. Готовую реакционную смесь фильтруют через бактерицидные полимерные фильтры марки F8273 с размером пор 0,45mm CA/CN, производитель Sigma (США) и в токе азота разливают по стеклянным флаконам в необходимом объеме. Флаконы герметично упаковывают и помещают на инкубацию при $t = 20-90^\circ\text{C}$ в течение 2-24 часов, а затем повышают температуру до $100-105^\circ\text{C}$ и инкубируют еще 2-4 часа.

При наличии в инкубационной среде перекиси водорода последняя превращается в воду и озон, который стерилизует конечный продукт. Однако для надежности полученный гель стерилизуют автоклавированием ($t = 120^\circ\text{C}$, $p = 1,2$ atm) в течение 30 минут.

Были проверены следующие характеристики полученного материала: показатель преломления (по методике, описанной в "Практикуме по физической химии", М., 1974 г., стр.86-97);

pH, уровень перманганатной окисляемости - по методикам, приведенным в книге "Методические указания по санитарно-гигиенической оценке резиновых и латексных изделий медицинского назначения", М., 1988 г., с. 18, 19;

Уровень бромируемости - по методике, описанной в "Сборнике руководящих

RU ? 1 2 7 1 2 9 C 1

RU 2 1 2 7 1 2 9 C 1

методических материалов по токсикологическим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения", М. МЗ СССР, 1987 г., стр. 27-29;

Содержание мономеров акриламида и метилен-бис-акриламида - по методике, приведенной в "Сборнике руководящих методических материалов по токсикологическим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения", М. МЗ СССР, 1987 г., с. 18-25.

Полученный материал имеет следующие физико-химические характеристики:

Внешний вид - Бесцветный гель

Показатель преломления - 1,328-1,360

Плотность - 0,9 - 1,2 г/см³

pH - 6,9-8,5

Содержание мономеров акриламида -

Отсутствуют

Содержание мономеров

метилен-бис-акриламида - Отсутствуют

Уровень перманганатной окисляемости - 0,2 -1,0 мгО/л

Уровень бромируемости - Не выше 3,0 мгBr/l

Были проведены санитарно-химические испытания предлагаемого материала в Научно-исследовательском Институте Резино-латексных изделий (НИИР), токсикологические и патоморфологические исследования в Московской мед. академии им. И.М.Сеченова и во Всероссийском научно-исследовательском институте испытаний мед. техники (ВНИИИМТ) по программе, разработанной ВНИИИМТ. Испытаниями установлено, что предлагаемый для пластики мягких тканей материал не вызывает тканевой реакции, не вызывает сенсибилизации организма, не является мутагенным, не вызывает дистрофических и некротических изменений и рекомендован для эндопротезирования и контурной пластики (Закл. N 3, Отчет)

Получение предлагаемого материала приведено в следующих примерах конкретного выполнения:

Пример 1

Для получения геля брали 400 мл бидистиллированной воды, обработанной электролизом при напряжении 220В и силе тока 6А, как описано в "Методических указаниях по приготовлению электрохимических активированных растворов (нейтральный аналит), вырабатываемых в установке СТЭЛ-4М-60-01, для целей предстерилизационной очистки и стерилизации", М., 1993 г., имеющей после обработки pH 9,0, и растворяли в ней 20 г акриламида, и 0,1 г метилен-бис-акриламида, пригодных для биологических целей. Затем в исходный раствор вносили 0,04 г персульфата аммония и 2 мл 30%-ной перекиси водорода. Полученную смесь фильтровали через бактерицидный полимерный фильтр марки F8273 с размером пор 0,45 mm CA/CN, производитель Sigma (США) и в токе азота разливали по 100 мл по стеклянным флаконам. Флаконы герметично упаковывали и помещали на инкубацию на водянную баню при t 30 °C в течение 22 часов, а затем повышали температуру до 105°C и инкубировали еще 2 часа.

Полученный гель стерилизовали автоклавированием (t = 120°C, p = 1,2 атм.) в течение 30 минут.

Полученный материал имел следующие физико-химические характеристики:

Внешний вид - Бесцветный гель

Показатель преломления - 1,348

pH - 7,2

Плотность - 1,0 г/см³

Содержание мономеров акриламида -

Отсутствуют

Содержание мономеров

метилен-бис-акриламида - Отсутствуют

Уровень перманганатной окисляемости - 0,4 мгО/л

Уровень бромируемости - 0,1 мгBr/l.

Полученный материал был введен больной Л-кой 55 лет, вместо силиконового протеза фирмы "Dow Corning", который 8 лет тому назад был использован для первичной пластики груди и который вызвал грубый фиброз обеих молочных желез. Операция по введению предлагаемого материала в количестве по 200 мл на каждую железу проведена 9.09.1995 г. Больная наблюдалась в послеоперационном периоде в течение 8 месяцев с ежемесячными осмотрами. Рецидив фиброза не установлен. Косметический эффект пациентки оценивает как очень хороший.

Пример 2

Для получения геля брали 1000 мл бидистиллированной воды, обработанной электролизом (как описано в примере 1) и имеющей pH 9,5, и растворяли в ней 16 г акриламида и 0,8 г метилен-бис-акриламида. Затем в исходный раствор вносили 10 мл 30%-ной перекиси водорода. Полученную смесь фильтровали, как описано в примере 1, и в токе азота разливали по 50 мл по стеклянным флаконам. Флаконы герметично упаковывали и помещали на инкубацию при t 30°C в течение 2 часов, а затем повышали температуру до 100°C и инкубировали еще 4 часа.

Полученный гель стерилизовали, как описано в примере 1.

Полученный материал имел следующие физико-химические характеристики:

Внешний вид - Бесцветный гель

Показатель преломления - 11,334

pH - 8,3

Плотность - 0,95 г/см³

Содержание мономеров акриламида -

Отсутствуют

Содержание мономеров

метилен-бис-акриламида - Отсутствуют

Уровень перманганатной окисляемости - 10,6 мгО/л

Уровень бромируемости - 0,15 мгBr/l

Полученный материал был использован для пластики подкожной клетчатки при удалении морщин на лице. Гель был введен больной С., 47 лет. Операция по удалению морщин была проведена 20 мая 1995 г. Больная наблюдалась в послеоперационном периоде в течение 12 месяцев с периодическими осмотрами раз в три месяца. Воспалительных и аллергических явлений не установлено. Косметический эффект пациентки оценивает как очень хороший.

Пример 3

Для получения геля брали 1000 мл бидистиллированной воды, обработанной электролизом (как описано в примере 1) и

R U 2 1 2 7 1 2 9 C 1

имеющей pH 9,3, и растворяли в ней 80 г акриламида и 2,4 г метилен-бис-акриламида. Затем в исходный раствор вносили 0,03 г персульфата аммония. Полученную смесь фильтровали, как описано в примере 1, и в токе азота разливали по 100 мл по стеклянным флаконам. Флаконы герметично упаковывали и помещали на инкубацию при t = 60°C в течение 12 часов, а затем повышали температуру до 105°C и инкубировали еще 2 часа.

Полученный гель стерилизовали автоклавированием, как описано в примере 1.

Полученный материал имел следующие физико-химические характеристики:

Внешний вид - Бесцветный гель

Показатель преломления - 1,352

pH - 8,0

Плотность - 1,2 г/см³

Содержание мономеров акриламида -

Отсутствуют

Содержание мономеров метилен-бис-акриламида - Отсутствуют

Уровень перманганатной окисляемости - 0,2 мгО/л.

Уровень бромируемости - 0,05 мгBr/л

Полученный материал был использован для пластики икроножной мышцы. Гель в количестве 150 г на одну мышцу имплантирован больной С., 47 лет. Операция по введению предлагаемого материала проведена 20 мая 1995 г. Больная наблюдалась в послеоперационном периоде в течение 12 месяцев с периодическими осмотрами раз в три месяца. Наблюдение показало, что воспалительных явлений и отеков не наблюдалось.

Косметический эффект пациентка оценивает как хороший.

Пример 4

Для получения геля брали 400 мл бидистиллированной воды, обработанной электролизом (как описано в примере 1) и имеющей pH 9,5, и растворяли в ней 16 г акриламида и 0,064 г метилен-бис-акриламида. Затем в исходный раствор вносили 0,02 г персульфата аммония и 1 мл 30%-ной перекиси водорода. Полученную смесь фильтровали, как описано в примере 1, и в токе азота разливали по 100 мл по стеклянным флаконам. Флаконы герметично упаковывали и помещали на инкубацию при t = 50°C в течение 16 часов, а затем повышали температуру до 105°C и инкубировали еще 2 часа.

Полученный гель стерилизовали автоклавированием, как описано в примере 1.

Полученный материал имел следующие физико-химические характеристики:

Внешний вид - Бесцветный гель

Показатель преломления - 1,348

pH - 7,8

Плотность - 1,0 г/см³

Содержание мономеров акриламида -

Отсутствуют

Содержание мономеров

метилен-бис-акриламида - Отсутствуют

Уровень перманганатной окисляемости -

0,3 мгО/л

Уровень бромируемости - 0,12 мгBr/л

Полученный материал был введен больной Ш-овой, 26 лет., вместо силиконового протеза отечественного производства, который 3 года тому назад был использован для проведения первичной пластики груди и который уже через 7 месяцев после операции вызвал фиброз обеих молочных желез. Операция по удалению силиконовых протезов с открытой капсулотомией и с отсроченным введением по 180 г в каждую железу полученного материала проведена 14.10.1995 г. Через 3 месяца было введено еще по 100 г такого же геля. Больная наблюдается в послеоперационном периоде в течение 7 месяцев с осмотрами один раз в два месяца. Рецидива фиброза нет. Косметический эффект пациентки оценивает как хороший.

Таким образом, приведенные примеры конкретного выполнения подтверждают простоту предлагаемого способа, возможность получения предлагаемого материала и возможность его использования для пластики мягких тканей.

Формула изобретения:

1. Способ получения гелеобразного материала для пластики мягких тканей путем сополимеризации акриламида и метил-бис-акриламида в водной дисперсной среде в присутствии пероксидного инициатора полимеризации с выдержкой во времени реакционной смеси для сшивки сополимера, отличающийся тем, что сополимеризацию ведут при инкубации реакционной смеси при t = 20 - 90°C в течение 2 - 24 ч и затем при t = 100 - 105°C в течение 2 - 4 ч, при этом в качестве инициатора сополимеризации берут персульфат аммония и/или перекись водорода в количестве не более 0,3 мас.%, а в качестве водной среды - воду, подвернутую электролизу, при исходном соотношении компонентов акриламида и метилен-бис-акриламида 100 : 0,5 - 5,0 мас.ч.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что берут персульфата аммония в количестве 0,0006 - 0,03 мас.%.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что берут перекись водорода в количестве 0,1 - 0,3 мас.%.

55

60

R U 2 1 2 7 1 2 9 C 1